

# 用于冠脉支架的 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金研究

皇甫强, 于振涛, 韩建业, 袁思波, 余森, 张亚峰, 刘春潮, 麻西群

(西北有色金属研究院, 西安 710016)



皇甫强

**摘要:** 血管支架植入术是冠心病介入治疗的常用手段, 钛合金由于具有比强度高、耐腐蚀性好、生物-力学相容性优良等优点, 因此是金属类冠脉支架产品的首选材料。针对不含毒性元素的新型生物医用  $\beta$  型 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金进行了较为系统的研究, 同时阐述了该合金的塑性变形与强化机制, 分析了不同形变下合金的应力-应变曲线, 讨论了热处理工艺对 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金微观组织和性能的影响, 明确了冠脉支架用 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的加工工艺, 也为其他  $\beta$  型钛合金加工提供参考和借鉴。同时, 还开展了 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的生化腐蚀率、溶血率和细胞毒性的检测, 以及材料在动物体内的试验, 较为全面的评价了该合金的生物相容性, 为其在生物医学领域的应用起到了积极的推进作用。

**关键词:** Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金; 应力应变曲线; 热处理; 微观组织; 生物相容性

**中图分类号:** TG146.23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962 (2016)05-0386-05

## Research of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb Alloy for Stent

HUANGFU Qiang, YU Zhentao, HAN Jianye, YUAN Sibao, YU Sen,  
ZHANG Yafeng, LIU Chunchao, MA Xiqun

(Northwest Institute for Nonferrous Metal Research, Xi'an 710016, China)

**Abstract:** With the high strength, good corrosion resistance and bio-mechanical compatibility, titanium alloy is the best metal material for stent, this paper studied the new biomedical  $\beta$ -type of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy, and researched the plastic deformation and strengthening mechanisms of the Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy in different stress-strain curve, and discussed the effects of heat treatment on microstructure and mechanical properties, while appraised the biocompatible of this material, eventually got the better processing of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy, and also provided references for other  $\beta$ -type titanium alloys.

**Key words:** Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy; stress-strain curve; heat treatment; microstructure; biocompatibility

### 1 前言

目前, 我国临床广泛在用的冠状动脉支架由不锈钢制成, 但不锈钢中含有对人体有害的 Cr, Ni 等毒性元素, 随植入时间的延长, 这些有毒元素会逐渐溶出, 容易引发炎症甚至诱发癌变。钛合金作为优良的生物医

用金属材料, 得到越来越多医生和患者的青睐, 但钛合金加工难度较大, 如何兼顾生物相容性和加工成型性成为了广大科研工作者需要面对的新的难题。由西北有色金属研究院自主研发的不含毒性元素、综合性能优良的介稳定  $\beta$  型医用 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金<sup>[1-3]</sup>, 该合金根据钛合金合金化的基本理论以及合金元素对钛合金力学和生物学性能影响的经验规律、同时借助 d 电子合金设计理论和 Mo 当量设计方法而设计研发的, 特别突出了生物-力学相容性的设计概念, 具有易加工成型、高屈服、低弹模、耐腐蚀、较低的促凝作用、良好的柔韧性、较强的支撑力以及在 X 射线下容易观察等诸多优点, 有望代替医用不锈钢在冠脉支架等医疗器械类产品上得到广泛应用<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2015-06-09

基金项目: 国家 973 计划项目 (2012CB619102); 国家科技支撑计划项目 (2012BAI18B02); 国家自然科学基金 (31100693/C100302)

通讯作者: 皇甫强, 男, 1980 年生, 硕士, 副研究员, E-mail: qiangph@126.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2016.05.09

## 2 实验

### 2.1 试验材料

试验选用 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金管材、片材及冠脉支架, 管材外径尺寸为 2.0~4.0 mm, 壁厚为 0.2~0.3 mm; 合金片材规格为: 长、宽、厚分别为 10.0×10.0×1.0 mm, 冠脉支架由激光雕刻 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金管材制成, 规格为:  $\phi 2.0 \times 0.2$  mm, 材料成分如表 1 所示。

表 1 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金化学成分 (质量分数, %)

Table 1 Chemical composition of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb titanium alloy (wt %)

Zr	Sn	Mo	Nb	Fe	C	N	H	O	Ti
2.93	2.06	3.04	22.76	0.02	0.014	0.009	0.007	0.08	Bal.

### 2.2 试验方法

采用不同变形量及多种热处理工艺对 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金管材进行加工, 利用奥林巴斯 MPG3 立式金相显微镜对管材原始组织、加工后组织以及热处理后组织进行观察, 利用 JMG6460 扫描电镜、JMG-5700F 扫描电镜以及 JEM-2100 透射电镜进行微观组织分析。观察前, 利用砂纸对试样表面进行粗抛, 再由金相抛光机细抛至镜面, 按 HF:HNO<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O 为 1:3:7 的比例配制侵蚀液, 侵蚀试样表面, 清洗、烘干后再进行观察分析。材料的机械拉伸性能按照国标 GB/T228-2002《金属材料室温拉伸试验方法》的要求在 INSTRON1185 材料试验机上测得。

## 3 结果与讨论

### 3.1 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金塑性变形与强化机制

固溶状态下 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金具有优良的加工塑性, 一方面是由于此时合金中大量存在具有体心立方结构的介稳  $\beta$  相, 与其它类型合金中大量存在的密排

六方结构的  $\alpha$  相比较, 具有本质上更好的塑性; 另一方面是由于产生了应力 (应变) 诱发马氏体  $a'$  和  $a''$  的形成。图 1 以及表 2 显示了不同热处理状态下 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的微观组织和力学性能。该合金属近  $\beta$  型钛合金, 材料在 820 °C 温度下固溶处理 1 h 空冷后, 呈现出典型的等轴晶组织 (图 1a), 晶粒各向差异小, 主要由亚稳  $\beta$  相和初生  $\alpha$  相组成, 此时合金强度较低, 而延伸率较高, 有利于塑性加工。图 1b 为在 820 °C 温度条件下固溶 1 h, 再在 680 °C 温度下时效 4 h 空冷处理后的合金组织, 其亚稳  $\beta$  相已经逐渐转化成次生  $\alpha$  相, 刚生成的次生  $\alpha$  相尺寸细小、分布均匀, 有效阻碍了晶粒在形变过程中的位错运动 (符合弥散强化和细晶强化机制), 从而提高了合金的强度, 同时材料产生单位弹性变形所需的应力也随之提高, 即弹性模量  $E$  增加。图 1c 为在 820 °C 温度下固溶 1 h, 再在 680 °C 温度下时效 6 h 炉冷处理后的合金组织, 热处理工艺上增加了时效处理的时间并降低了材料的冷却速率 (空冷转为随炉冷却), 促使新的  $\alpha$  相继续析出。同时已析出的  $\alpha$  相尺寸长大, 在延伸率和断裂韧性降低的基础上, 可换来合金强度和弹性模量的再提高, 这与合金力学性能的实测数据 (表 2) 保持一致。因此, 该合金可通过控制材料热处理温度、时间及冷却方式来调整  $\alpha$  相析出的尺寸与数量, 从而使材料综合力学性能得到调整。

表 2 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金不同热处理后力学性能

Table 2 Tensile properties of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy after different heat treatment

Heat treatment	$R_m$ /MPa	$R_{p0.2}$ /MPa	$A$ /%	$E$ /GPa
Solution+Air cooling	630	465	51	63
Solution+Aging+Air cooling	776	541	37	75
Solution+Aging+Furnace cooling	858	651	28	84

### 3.2 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金应力-应变曲线分析

Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的相变点为 710~720 °C, 在

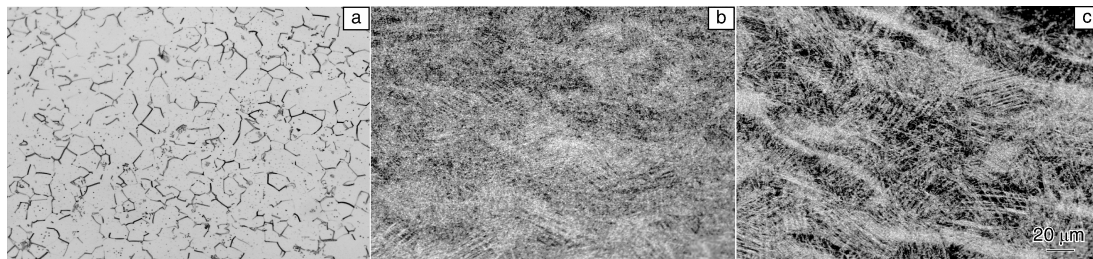


图 1 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金不同热处理状态下的微观组织: (a) 820 °C 温度下固溶 1 h, 空冷; (b) 820 °C 温度下固溶 1 h, 680 °C 温度下时效 4 h, 空冷; (c) 820 °C 温度下固溶 1 h, 680 °C 温度下时效 6 h, 炉冷

Fig. 1 Microstructure of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy after different heat treatment: (a) 820 °C solution 1 h, air cooling; (b) 820 °C solution 1 h + 680 °C aging 4 h, air cooling; and (c) 820 °C solution 1 h + 680 °C aging 6 h, furnace cooling

相变点以上, 在 820 °C 温度下固溶处理 1 h 后空冷, 材料可获得较高的塑性, 适合冷加工成型<sup>[5-7]</sup>。图 2 是 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金在 820 °C 温度下固溶处理 1 h 后空冷的拉伸载荷应变变化曲线, 观察该曲线可以发现: 随着应力的增加, 应变逐渐增加到一最大值 (10%) 左右, 此时, 出现了一个较长的应力平台, 该应力平台的应变量为 18% ~ 21%, 已经大于合金的弹性极限应变。由于 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金属于近  $\beta$  型钛合金, 其  $\beta$  相处于介稳定状态, 在外力的作用下, 可能会引发马氏体转变, 板条状马氏体对改善材料塑形起到一定作用, 或是出现应力平台的主要因素。该推论在下面的透射电镜分析中也得到证实。

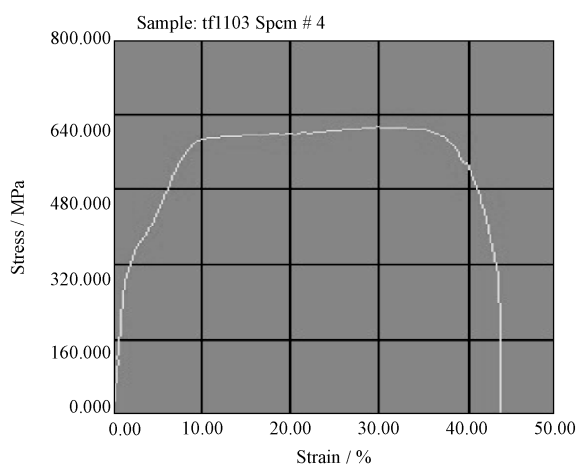


图 2 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金拉伸载荷应变曲线

Fig. 2 Strain curve of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy

实验有针对性的研究了 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金相变点以上温度 (820 °C) 热处理后的应力-应变曲线 (图 3), 可以看出, 在不同应变条件下, 曲线均出现了应力平台, 其中, 应变  $\varepsilon = 3\%$  时应力平台的陡峭走向趋势比  $\varepsilon = 1\%$  时明显, 其应力在加载完成时的峰值亦较为突出。随着外界拉应力的增加, 合金组织中的马氏体转变逐渐被激发<sup>[8-9]</sup>, 由于马氏体中存在低密度位错区, 为位错提供了活动余地, 缓和局部应力集中, 塑性进一步改善。图 4 为拉伸后 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的透射电镜照片, 可以看到的是: 合金变形后, 在晶界处已经萌生出马氏体, 同时, 在小晶粒中有部分孪晶产生, 在马氏体、孪晶的共同作用下, 进一步提高了该合金的塑性<sup>[10]</sup>。

### 3.3 材料力学性能、热处理与显微组织的关系

适当的热处理可以调整和改善 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的力学性能。在该合金相变点左右 (680 ~ 820 °C) 选择了 4 种热处理温度进行实验, 将温度与材料力学性能结果绘成图 5, 分析得知: 在材料相变点附近, 随着热处理温度的提高, 材料的强度降低, 塑性增加, 试样在

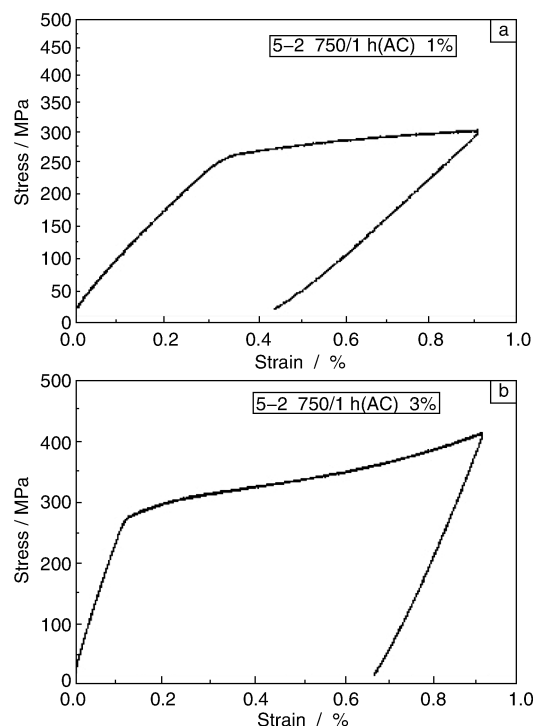


图 3 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的应力-应变曲线: (a)  $\varepsilon = 1\%$ , (b)  $\varepsilon = 3\%$

Fig. 3 Stress-strain curves on different stress of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy: (a)  $\varepsilon = 1\%$  and (b)  $\varepsilon = 3\%$

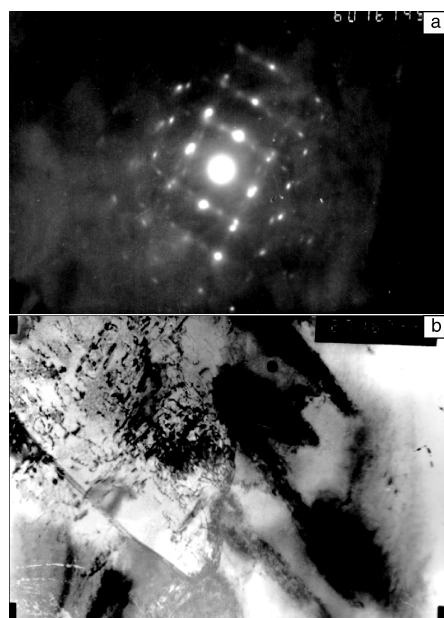


图 4 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金透射照片: (a) 合金的衍射斑点, (b) 合金的显微组织

Fig. 4 TEM images of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy: (a) diffraction spots and (b) microstructure

820 °C 热处理时的断面伸长率达到 45%, 材料微观形貌为典型的等轴组织 (图 6), 因此, 在相变点以上温度



退火, Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的塑性较高, 具有较佳的冷加工成型性能, 有利于制备出适合冠脉支架激光加工的细径薄壁管材。

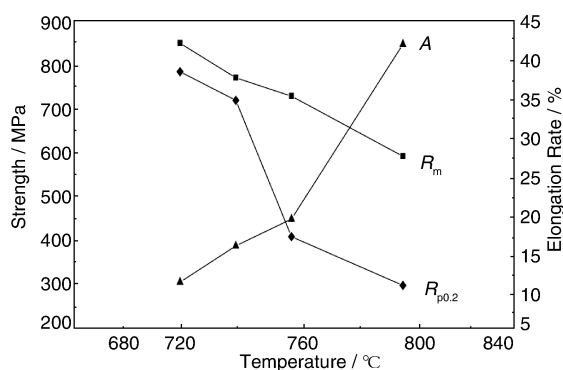


图5 力学性能与热处理温度之间关系

Fig. 5 Relation between mechanical properties and heat treatment temperature

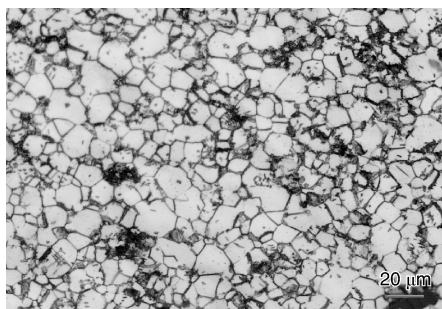


图6 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金在 820 °C 温度下热处理的显微组织

Fig. 6 Microstructure of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy after 820 °C heat treatment

### 3.4 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的生物相容性

#### 3.4.1 生化耐蚀性能

将 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金片材置入恒温 37 °C 生理盐水中浸泡 31 d (一个自然月), 通过观察材料表面形态及称量试验前后片材质量变化, 及计算其腐蚀速率来评价该合金的生化耐蚀性。实验结果显示: Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金片材在模拟人体体温 37 °C 的生理盐水中浸泡 31 d 后, 准确称量质量无变化, 宏观观察材料表面, 呈光亮银白钛合金金属色, 未见腐蚀痕迹或蚀点, 表明 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金具有优良的抗腐蚀性能。

#### 3.4.2 溶血率检测

Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金的溶血试验参照《中华人民共和国医药行业标准》YY/T0127.1-1993, 实验选新鲜兔血作为体外培养介质, 阳性对照组光吸收值在 0.8 ± 0.3 范围内, 阴性对照组光吸收值小于 0.03, 计算后,

若材料的溶血率 < 5%, 则说明材料符合医用材料的溶血要求; 若溶血率 > 5%, 则预示材料有溶血作用。溶血率计算公式如下:

$$\text{溶血率} \% = \frac{D_t - D_{nc}}{D_{pc} - D_{nc}}$$

( $D_t$ : 实验样品的吸光度;  $D_{nc}$ : 阴性对照的吸光度;  $D_{pc}$ : 阳性对照的吸光度)

由实验结果可知: 阳性对照组的吸光度为 0.802 ± 0.057, 阴性对照组为 0.018 ± 0.004, Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金组为 0.116 ± 0.028, 即该合金的溶血率为 1.5%, 符合医用材料的溶血要求, 不会产生急性溶血<sup>[11-12]</sup>。

#### 3.4.3 细胞毒性检测

利用成纤维细胞系培养法对 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金进行细胞毒性测定, 实验采用对数生长期的小鼠成纤维细胞, 以小牛血清作为培养基, 分别以纯铅及四唑盐 (MTT) 作阳、阴性对照组, 做细胞培养, 观察培养 2 d、4 d、6 d 后的细胞形态及增殖度。

图 7 显示培养 4 d 后 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金对照组与纯铅阳性对照组表面的细胞形态, 阳性对照组细胞数量比 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金组明显减少, 且细胞变圆缩小。细胞增殖率随培养时间的增加 (如 6 d 以上) 呈递减趋势, 毒性级别较高。Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金对照组 4 d 时细胞形态多为长梭形, 数量众多, 且随时间的增加呈递增趋势, 毒性等级为 0 级, 对细胞不产生明显毒性<sup>[13-14]</sup>。

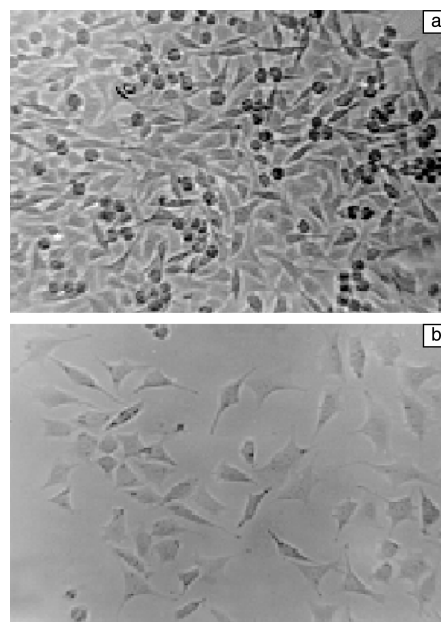


图7 不同材料的表面细胞形态: (a) Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金, (b) 纯铅

Fig. 7 Cell morphologies on the surfaces of different materials: (a) Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy and (b) lead

### 3.4.4 动物在体试验

将 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金冠脉支架植入犬冠状动脉进行体内试验, 全面评价其物理性能与生物相容性, 观察其对动脉壁的影响, 为临床进一步评估提供实验数据。植入过程中, Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金支架在 10 个大气压下全部顺利张开; 释放性能与柔韧性良好; X 射线清晰可见; 无术中急性合并症及死亡。冠状动脉造影结果显示支架植入后血管无夹层、穿孔、撕裂及急性血栓形成。植入 1 个月和 6 个月后, 支架位于血管壁内, 管腔通畅、无血栓, 植入 6 个月时支架截面形貌见图 8。

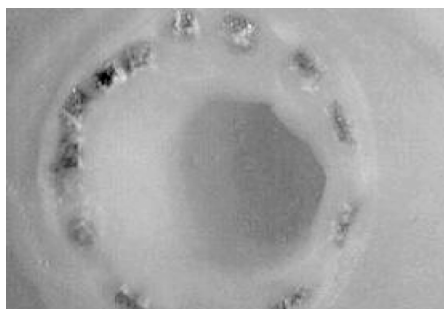


图 8 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金支架在体试验截面形貌

Fig. 8 Morphology of Ti3Mo2Sn3Zr25Nb alloy stent in vivo

经光学镜观察, 支架植入后 1 个月后新生内膜包绕支架, 新生内膜由纤维肌性细胞和胶原纤维组成, 纤维肌性细胞的含量较多, 内有散在的含铁血黄素。内膜面积为  $(1.26 \pm 0.18) \text{ mm}^2$ , 平均内膜厚度为  $(125 \pm 28) \mu\text{m}$ ; 内膜增生在支架附近较多, 离开支架逐渐减少, 内膜中偶有淋巴细胞浸润; 平滑肌细胞为合成型。支架植入 6 个月后支架位于新生内膜内, 增生内膜由肌性纤维细胞和大量的胶原纤维组成, 增生内膜面积为  $(0.88 \pm 0.24) \text{ mm}^2$ , 平均内膜厚度为  $(110 \pm 26) \mu\text{m}$ , 较 1 个月时减少; 增生内膜在支架附近较厚, 离开支架逐渐变薄; 支架下平滑肌细胞变薄且有纤维化, 但无变性坏死现象; 支架周围无炎性细胞浸润; 平滑肌细胞为收缩型。

扫描电镜观察结果显示: 植入 1 个月时支架表面被覆一层肌性纤维细胞, 其上有少量纤维组织, 支架植入侧管腔已完全内皮化; 植入 6 月时支架无折断、点状腐蚀等现象。

## 4 结 论

(1) 对 Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金进行 820 °C 保温、1 h 空冷的固溶处理, 可使合金获得优良的冷加工成型性能, 有利于制备出适合冠脉支架激光加工的细径薄壁管材。

(2) 时效处理时间和冷却速率会影响合金中  $\alpha$  相析出的数量和尺寸, 进而影响材料力学性能, 采用 680 °C 保温 6 h 炉冷的热处理工艺获得的材料强度高于 680 °C 保温 4 h 空冷的材料强度, 但是塑性有所降低。

(3) Ti3Mo2Sn3Zr25Nb 合金生化耐蚀性好, 溶血率低, 不含对生物体有害的金属元素, 毒性等级为 0 级, 在动物在体试验中显示出优良的力学性能和生物相容性, 有望在冠脉支架等生物医学领域中替代不锈钢材料, 获得更为广泛的应用。

## 参考文献 References

- [1] Zhentao Yu (于振涛), Lian Zhou (周 廉), Wang Keguang (王克光), *et al. Rare Metals Letters* [J], 2004, 23 (1): 5-10.
- [2] Zhentao Yu (于振涛), Lian Zhou (周 廉), Wang Keguang (王克光), *et al. [P]*. 03153139. 3, 2003.
- [3] Zhentao Yu (于振涛), Lian Zhou (周 廉), Wang Keguang (王克光), *et al. [P]*. 03153138. 5, 2003.
- [4] Zhentao Yu (于振涛), Lian Zhou (周 廉), Lijuan Luo (罗丽娟), *et al. Proceeding of the 6<sup>th</sup> Asian Symposium on Biomedical Materials*, Chengdu, China, 2004. Trans Tech Publications LTD. Switzerland, Germany, UK, USA. Vols. 288-289 (April 2005). pp. 595-598.
- [5] Huangfu Qiang (皇甫强), Yu Zhentao (于振涛), Niu Jinlong (牛金龙) *et al. Titanium Industry progress* [J], 2007 (2) 29-31.
- [6] Huangfu Qiang (皇甫强), Yu Zhentao (于振涛), Luo Lijuan (罗丽娟) *et al. Rare Metal Materials* [J], 2006, 30 (2): 226-230
- [7] Huangfu Qiang (皇甫强), Yu Zhentao (于振涛), Luo Lijuan (罗丽娟), *et al. Rare Metal Materials* [J], 2006, 30: 125-128.
- [8] Li Yubao (李玉宝). *Biomedical Materials* (生物医学材料) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003.
- [9] Huangfu Qiang (皇甫强), Niu jinlong (牛金龙). *Rare Metals Letters* [J], 2005 (1), 33-34.
- [10] Yu Zhentao (于振涛), Zhou Lian (周 廉), Cai Yurong (蔡玉荣). *Rare Metals Letters* [J], 2004, 23 (1): 5-10.
- [11] Wu W, Petrini L, Gastaldi D, *et al. Ann Biomed Eng* [J], 2010, 38 (9): 2 829-2 840
- [12] Dario Gastaldi, Valentina Sassi, Lorenza Petrini, *et al. Advanced Materials Research* [J], 2010, 138: 85-91.
- [13] Schranz D, Zartner P, Michel-Behnke I, *et al. Catheter Cardio-vasc Interv* [J], 2006; 67: 671-673.
- [14] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, *et al. Lancet* [J], 2007 (369): 1 869-1 875.

(编辑 盖少飞)